

10/516,970

DEUTSCHES REICH


 AUSGEGEBEN AM
6. JANUAR 1930

 REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr 488 681

KLASSE 12^p GRUPPE 9

I 30458 IVa/13p

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 12. Dezember 1929

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt a. M. *)

Verfahren zur Darstellung von Imidazolderivaten

Patentiert im Deutschen Reich vom 27. Februar 1927 ab

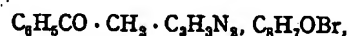
Es wurde gefunden, daß man durch Einwirkung von Imidazol oder dessen Derivaten auf in der Seitenkette halogenierte Acetophenone oder deren Substitutionsprodukte 5 Imidazolyacetophenone erhält, die sich durch Reduktion nach üblichen Methoden in die entsprechenden sekundären Alkohole überführen lassen. Die so erhaltenen Verbindungen zeigen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sollen u. a. als Herz- und Gefäßmittel Verwendung finden.

Beispiele

 1. Darstellung von Phenacylimidazol
(und Phenacylimidazolbromphenacylat)

15 199,3 g α -Bromacetophenon werden unter gelindem Erwärmen in etwa der doppelten Menge Alkohol gelöst, dazu gibt man unter Kühlung mit Eis eine Lösung von 136 g Imidazol in etwa der doppelten Menge Alkohol. 20 Es scheiden sich farblose Kristalle aus. Zur Vollendung der Reaktion erhitzt man noch einige Zeit auf dem Dampfbad. Man saugt nach dem Erkalten ab und wäscht mit Aceton 25 und Äther aus (Filtrat A). Die Kristalle können durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt werden und schmelzen dann bei etwa 250 bis 253° unter Zersetzung. Die so erhaltene Verbindung stellt das Phenacylimid-

azolbromphenacylat dar von der Summenformel:



Mol.-Gew. = 385, N berechnet 7,27 %, gefunden 7,00 %. 35

Das Filtrat A wird eingedampft. (am besten im Vakuum) und der Rückstand mit Wasser angerieben. Das so erhaltene Rohprodukt kann aus Wasser oder aus Benzol umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 40 117 bis 118°. Ihm kommt die Formel



Mol.-Gew. 186, zu, für die sich 15,1 % N berechnet, während 15,04 % gefunden wurden. 45 In alkoholischer Lösung gibt die Verbindung mit alkoholischer Salzsäure ein kristallinisches Hydrochlorid.

2. Darstellung von Imidazolypropioiphenonhydrochlorid 50

Zu 213 g α -Brompropioiphenon, gelöst in etwa der dreifachen Menge Alkohol, gibt man 136 g Imidazol, in der gleichen Menge Alkohol gelöst, und erhitzt einige Zeit unter Rückflußkühlung auf dem Dampfbad. Dann 55 dampft man den Alkohol ab und reibt den Rückstand mit Wasser an. Das abgeschie-

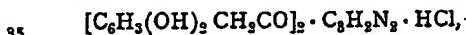
*) Von dem Patentsucher sind als die Erfinder angegeben worden:

Dr. Friedrich Stolz und Dr. Karl Böttcher in Frankfurt a. M.-Hüchst.

dene Öl wird mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und abdestilliert. Den öligen Rückstand löst man in Aceton und fällt durch Zusatz von alkoholischer Salzsäure das kristallinische salzsaure Salz aus. Es kann durch Umkristallisieren gereinigt werden und hat dann den Schmelzpunkt 178° und die Zusammensetzung: $C_8H_5CO \cdot CH(CH_3) \cdot C_6H_5N_2$, $HCl + H_2O$, für die sich berechnet: 14,0 % HCl, gefunden 14,09 %, und 11,0 % N, gefunden 11,24 %.

3. Darstellung von Imidazolyacetobrenzcatechin und von Imidazolyldiacetobrenzcatechin

Zu einer Lösung von 136 g Imidazol in etwa der gleichen Menge Alkohol gibt man eine solche von 186,2 g ω -Chloracetobrenzcatechin in etwa der vierfachen Menge Alkohol und erhitzt kurze Zeit auf dem Dampfbad oder läßt längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Dann läßt man abdunsten, reibt den Rückstand mit Wasser an, saugt ab, löst den Niederschlag in verdünnter Salzsäure und fällt die mit Tierkohle geklärte Lösung mit Natriumacetat. Der abgesaugte Niederschlag (Filtrat A) gibt mit verdünnter Salzsäure ein schwerlösliches salzsaures Salz, das durch Umkristallisieren aus ganz verdünnter Salzsäure gereinigt werden kann. Das erhaltene salzsaure Salz hat die Formel



Mol.-Gew. = 404,5, für die sich berechnet 56,36 % C, 4,45 % H, 6,91 % N und 8,77 % Cl, während gefunden wurde 56,22 % C, 4,60 % H, 6,97 % N und 8,48 % Cl. Seine Lösung in viel Wasser gibt mit Eisenchlorid eine dunkelgrüne Färbung. In überschüssigem Alkali ist die Verbindung leicht löslich.

Filtrat A wird mit Ammoniak gefällt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und durch wiederholtes Lösen in verdünnter Säure und Füllen mit Ammoniak gereinigt. Nach dem Trocknen stellt er ein mikrokristallinisches gelbes Pulver dar von der Zusammensetzung: $C_8H_5(OH)_2CH_2CO \cdot C_6H_5N_2$, Mol.-Gew. 218, für die sich berechnet C = 60,5 %, 4,6 % H und 12,8 % N, während 60,2 % C, 4,78 % H und 12,62 % N gefunden wurden.

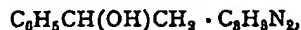
4. Darstellung von 4, 5-Dihydro-2-methylimidazolyl- (= Lysidyl-) Acetobrenzcatechin.

Zu einer Lösung von 164 g 4, 5-Dihydro-2-methylimidazol (= Lysidin) in etwa der gleichen Menge Alkohol gibt man eine solche von 186,2 g ω -Chloracetobrenzcatechin in etwa der vierfachen Menge Alkohol und erhitzt kurze Zeit auf dem Dampfbad oder läßt

längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Dann fällt man mit Wasser, saugt vom Niederschlag ab, wäscht aus und behandelt ihn mit verdünnter Salzsäure. Nachdem man von etwa Ungelöstem abgesaugt hat, fällt man das Filtrat mit Ammoniak und reinigt den ausgefallenen Niederschlag durch wiederholtes Lösen in verdünnter Salzsäure, Behandeln der Lösung mit Tierkohle und Füllen mit Ammoniak. Man erhält so ein in Wasser schwer lösliches mikrokristallinisches gelbliches Pulver von der Zusammensetzung: $C_8H_5(OH)_2CH_2CO \cdot C_6H_5N_2(CH_3)$, $3H_2O$, Mol.-Gew. 288, für die sich berechnet 9,72 N, während 9,58 % gefunden wurde.

5. Reduktion des Phenacylimidazols zum α -Phenyl- β -imidazolyläthanol

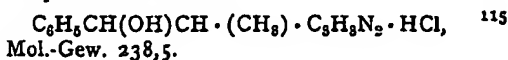
18,6 g Phenacylimidazol, in Wasser gelöst, werden in Gegenwart von Palladiumchlorür und von Gummiarabikum als Schutzkolloid bei etwa 60° und einer halben Atmosphäre Überdruck mit Wasserstoff geschüttelt, bis $\frac{1}{10}$ Mol. Wasserstoff aufgenommen ist. Dann macht man mit Salzsäure kongosauer und fällt mit Ammoniak die freie Base aus. Durch Lösen in verdünnter Säure und Füllen mit Ammoniak kann sie gereinigt werden. Sie hat die Zusammensetzung



für die sich 14,89 % N berechnet, während 14,71 % N gefunden wurde.

6. Reduktion von Imidazolypropionphenon zum α -Phenyl- β -methyl- β -imidazolyläthanol

Die Reduktion wird genau in derselben Weise ausgeführt wie bei Beispiel 5. Das vom Palladium abfiltrierte angesäuerte Filtrat dampft man im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und fällt das salzsaure Salz mit Acetonäther aus. Durch Umkristallisieren aus Essigesteralkohol, wobei meistens eine kleine Menge ungelöst bleibt, wird es gereinigt. Man erhält schöne Nadelchen, die bei etwa 156 bis 159° unter Zersetzung schmelzen. Sie lösen sich sehr leicht in Wasser mit schwach lakmussaurer Reaktion, leicht in Alkohol, schwer in Essigester, besonders in Äther. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel



7. Reduktion von Imidazolyacetobrenzcatechin zum α , o-Dioxyphenyl- β -imidazolyläthanol

Die Reduktion wird ähnlich ausgeführt wie in den vorhergehenden Beispielen. Die vom

Katalysator abfiltrierte Reaktionsflüssigkeit wird mit Ammoniak gefällt und der fast farblose mikrokristallinische Niederschlag durch Lösen in Säure und Fällen mit Ammoniak gereinigt. Die freie Base schmilzt bei etwa 170° unter Zersetzung und löst sich leicht in verdünnten Säuren. Die wäßrige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine tiefgrüne Färbung. Die freie Base hat die Zusammensetzung

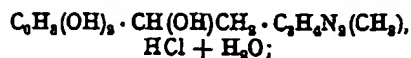


Mol.-Gew. 220.

8. Reduktion von 4, 5-Dihydro-2-methylimid-
 15 azolyl- (Lysidyl-) Acetobrenzcatechin zum α , α -
 Dioxyphenyl- β -lysidyläthanol

Man verfährt genau wie in Beispiel 6 und erhält ein in Wasser sehr leicht mit neutraler
 20 Reaktion lösliches Hydrochlorid, das in Alkohol schwer, in Äther fast unlöslich ist. Seine verdünnte wäßrige Lösung wird durch Alkalien nicht gefällt. Mit Eisenchlorid gibt sie eine dunkelgrüne Färbung. Das Hydro-

chlorid schmilzt bei etwa 198° unter Zersetzung und hat die Zusammensetzung:



berechnet 13,2 % HCl, gefunden 13,22 %
 HCl. 30

In ähnlicher Weise lassen sich auch andere Imidazolderivate mit anderen in der Seitenkette halogenierten Acetophenonen umsetzen, und selbstverständlich können zur Reduktion
 35 der so erhaltenen Verbindungen auch andere Reduktionsmittel benutzt werden.

PATENTANSPRUCH:

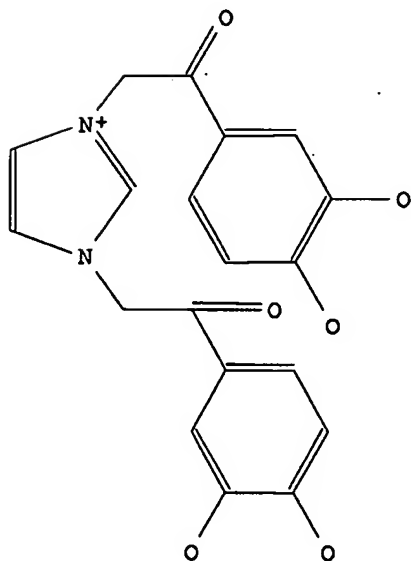
Verfahren zur Darstellung von Imid-
 40 azolderivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man Imidazol oder dessen Derivate auf in der Seitenkette halogenierte Acetophenone oder deren Substitutionsprodukte einwirken läßt und die so erhaltenen Imid-
 45 azolylacetophenone durch Reduktion nach üblichen Methoden in die entsprechenden sekundären Alkohole überführt.

L10 ANSWER 24 OF 24 BEILSTEIN COPYRIGHT 2005 BEILSTEIN MDL on STN

Beilstein Records (BRN): 3844543
Chemical Name (CN): 1,3-bis-(3,4-dihydroxy-phenacyl)-
imidazolium; chloride
Lin. Struct. Formula (LSF): C19H17N2O6(1+)*I(1-)
Fragm. Molec. Formula (FMF): C19 H17 N2 O6 , I
Molecular Formula (MF): C19 H17 N2 O6 . I
Molecular Weight (MW): 369.35, 126.90
Fragment BRN (FBRN): 3724514, 3587184
Lawson Number (LN): 28020, 15864
Compound Type (CTYPE): heterocyclic
Constitution ID (CONSID): 3484281
Tautomer ID (TAUTID): 3716837
Beilstein Citation (BSO): 2-23-00-00037
Entry Date (DED): 1991/02/26
Update Date (DUPD): 1991/02/26

CM 1

FBRN 3724514
FMF C19 H17 N2 O6



CM 2

FBRN 3587184
FMF I

Field Availability:

24824

10/516,970

Page 2

Code	Name	Occurrence
BRN	Beilstein Records	1
CN	Chemical Name	1
LSF	Linearized Structure Formula	1
FMF	Fragment Molecular Formula	2
MF	Molecular Formula	1
FW	Formular Weight	2
FBRN	Fragment BRN	2
LN	Lawson Number	2
CTYPE	Compound Type	1
CONSID	Constitution ID	1
TAUTID	Tautomer ID	1
BSO	Beilstein Citation	1
DED	Entry Date	1
DUPD	Update Date	1

This substance also occurs in Reaction Documents:

Code	Name	Occurrence
RX	Reaction Documents	1
RXPRO	Substance is Reaction Product	1

All References:

ALLREF

1. Patent: I. G. Farbenind. DE 488681, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Indus-
triezweige, 16, 2911